

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: CAUSAS Y SOLUCIONES”**

POR

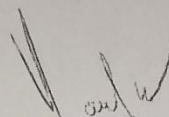
DR. GERARDO ALEXIS DE LA ROSA FLORES

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

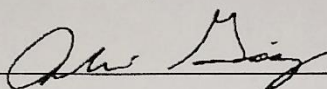
DICIEMBRE 2021

**"MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA: CAUSAS Y SOLUCIONES"**

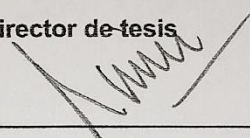
Aprobación de la tesis



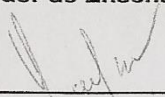
Dr. David Gómez Almaguer
Director de tesis



Dr. Andrés Gómez De León
Co-director de tesis



Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Enseñanza e Investigación



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Servicio de Hematología

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRACEDIMIENTOS

A mi familia, por su apoyo infinito e incondicional en todo momento.

A mis maestros del Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por guiarme y formarme como Hematólogo.

A los pacientes, en quienes espero que los resultados de este trabajo de investigación sean traducidos para beneficio en su atención y en su vida.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	7
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	14
Capítulo V	
5. METODOLOGÍA	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	19
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	30
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	34
Capítulo IX	
9. ANEXOS	35
Capítulo X	
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	40

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Características basales de la población . . .	21
Tabla 2. Factores asociados a mortalidad a 30 y 60 días . .	23
Tabla 3. Factores asociados a supervivencia global . . .	25

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Supervivencia libre de progresión	26
Figura 2. Supervivencia global de toda la población	26
Figura 3. Supervivencia global según esquema de inducción	27
Figura 4. Supervivencia global según edad	27
Figura 5. Supervivencia global según el lugar de diagnóstico	28
Figura 6. Supervivencia global en pacientes trasplantados	28
Figura 7. Supervivencia global según periodo de tratamiento	29

LISTA DE ABREVIATURAS

7+3: esquema de quimioterapia con 7 días de citarabina y 3 de antraciclina.

5+5: esquema de quimioterapia con 5 días de citarabina y 3 de antraciclina.

DHL: deshidrogenasa láctica.

LMA: leucemia mieloide aguda.

RC: respuesta completa.

RCi: respuesta completa con recuperación hematológica incompleta.

SG: supervivencia global.

SLE: supervivencia libre de evento.

CAPÍTULO I

Resumen

Introducción: la leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en los adultos, su tratamiento estándar para inducir la remisión se basa en citarabina y una antracilina para adultos con una buena clase funcional y sin comorbilidades graves. La mortalidad temprana es una barrera importante que impide mejorar la supervivencia de los pacientes con LMA en países de ingresos medios o bajos.

Objetivos: describir la frecuencia de mortalidad temprana y supervivencia global (SG) en pacientes con LMA candidatos a terapia intensiva, así como los factores que se asocian a este desenlace.

Metodología: estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con LMA entre 2016 y 2021 en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se incluyeron pacientes mayores a 16 años con LMA no promielocítica, excluyendo leucemias de fenotipo mixto y sarcoma mieloide aislado.

Resultados: se identificaron 54 pacientes con LMA, solo hubo 1 caso de LMA secundaria, el 50% fueron mujeres, la mediana de edad fue 40.5 años. 34 pacientes fueron tratados con el esquema de inducción 7+3 y 20 pacientes con el esquema 5+3. El índice de comorbilidades no fue significativamente diferente entre ambos grupos. No se identificó ningún caso con riesgo citogenético favorable. La mortalidad a 30 y 60 días fue de 20.4% y 26.4%, respectivamente, y fue significativamente menor en el grupo 5+3 a 60 días (10% vs 35%, $p=0.03$). Solo el 28% de los pacientes que murieron tuvieron acceso a unidad de cuidados intensivos. La SG fue 9 meses y la supervivencia libre de progresión fue 6.7 meses.

Los factores asociados favorablemente con SG fueron edad menor a 60 años, leucocitos al diagnóstico $< 100 \times 10^9/L$, diagnóstico en la consulta y trasplante de células hematopoyéticas (16 meses vs 10 meses, $p=0.01$).

Conclusiones: la mortalidad temprana fue mayor y la supervivencia global fue menor a lo descrito en países desarrollados. Una de las principales limitaciones es el acceso oportuno a cuidados intensivos. El trasplante de células hematopoyéticas se asoció de manera significativa con mejor supervivencia.

CAPÍTULO II

Introducción y antecedentes

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad de los precursores hematopoyéticos que se caracteriza por la inhibición en la diferenciación y la subsecuente expansión clonal de células en etapas de maduración incompleta, que se acompaña de la producción disminuida de los elementos hematopoyéticos normales.^{1,2}

La LMA es la leucemia aguda más común en los adultos. La edad mediana de presentación se ha descrito alrededor de los 65-67 años en países de altos ingresos. La incidencia anual se estima en 6 casos por cada 100,000 habitantes en la población general, con un incremento continuo en la incidencia paralelo al incremento de la edad, siendo de 1.3 casos por 100,000 habitantes en los menores de 65 años de edad y alcanzando el pico de incidencia entre los 70-80 años, siendo esta de 15 a 20 casos por 100,00 habitantes.³ Se estima que en 2019 hubo 21,450 nuevos casos de LMA y 10,920 muertes a consecuencia de dicha enfermedad en los Estados Unidos de América.⁴

En México no existen registros poblacionales que permitan estimar la incidencia de la LMA. Estudios retrospectivos de centros de referencia han descrito una edad mediana de presentación de 32-43 años.^{5,6} Estudios multicéntricos más recientes han descrito una edad mediana de presentación a los 47 años.⁷ Estudios más grandes de poblaciones hispanas en Estados Unidos han encontrado una edad mediana de 59 años al diagnóstico.⁸ Estas discrepancias reflejan la naturaleza

retrospectiva de estos estudios y la población seleccionada que se atiende en centros de referencia.

El tratamiento convencional de la LMA tiene dos fases: inducción y consolidación. El objetivo de la inducción es lograr la remisión completa y permitir que se reestablezca la función medular. La ELN define remisión completa la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea, ausencia de blastos circulantes, ausencia de blastos con cuerpos de Auer y ausencia de enfermedad extramedular.⁹ El tratamiento de inducción a la remisión con citarabina y una antraciclina prevalece como el estándar de referencia en LMA.¹⁰

El pronóstico de los pacientes con LMA ha cambiado a lo largo del tiempo. En 1975 la proporción de pacientes curados era menor al 10% en todos los grupos de edad, con sobrevida mediana de 6 meses. En los pacientes menores de 40 años se ha logrado un avance significativo en la tasa de curación, siendo actualmente de aproximadamente 40% con sobrevida mediana de 12-18 meses.¹¹ En México se han descrito tasas de supervivencia global a 5 años del 35%.⁵ La mejoría en las tasas de supervivencia se han atribuido a un mejor manejo de la toxicidad del tratamiento, entre otros factores. Desafortunadamente en los pacientes mayores de 40 años y, en mayor medida, en los mayores de 60 años no se han visto grandes mejorías en las tasas de supervivencia.¹¹

Mortalidad temprana

Una proporción considerable de muertes ocurren en los primeros 30-60 días desde el diagnóstico, lo que se ha denominado mortalidad relacionada al tratamiento,

mortalidad en la inducción o, con mayor frecuencia, mortalidad temprana. Se ha reportado que la mortalidad temprana ocurre principalmente debido a infecciones, hemorragia o hiperleucocitosis.¹

La mortalidad temprana en LMA ha disminuido en las últimas décadas, en ensayos clínicos de SWOG y MDA realizados en Estados Unidos entre 1991 y 1995 se reportó una mortalidad temprana del 18 y 16% respectivamente, mientras que en los mismos centros en el periodo 2006-2009 reportaron mortalidad del 3 y 4%.¹²

La mejoría en la mortalidad temprana en los años más recientes en estos sitios se ha atribuido a avances en el cuidado de soporte, incluyendo terapia transfusional rigurosa, manejo de antibióticos y antifúngicos, así como a una selección apropiada del paciente candidato a recibir tratamiento de quimioterapia intensiva.

Sin embargo, es importante señalar que la mortalidad reportada en ensayos clínicos difiere de la que se observa en la práctica clínica del mundo real, y que las mejores tasas de mortalidad temprana reportadas en los estudios más recientes pueden no verse reflejadas en todos los pacientes. Estudios recientes han señalado las disparidades en la supervivencia en diferentes poblaciones asociada a factores sociodemográficos y al tipo de facilidad en que se atienden los pacientes. Se han observado menor mortalidad en los pacientes atendidos en centros académicos de alto volumen, esto tal vez debido a un mayor grado de experiencia en la atención de estos enfermos.¹³

Un estudio retrospectivo analizó pacientes en la Base de Datos de Cáncer Nacional (NCDB) en Estados Unidos, comparando la mortalidad temprana según el tipo de

centro en el que fueron atendidos los pacientes con LMA en el mundo real. En los centros académicos se observó una mortalidad a un mes de 16% vs 29% en centros no académicos. Además observaron que factores como raza, nivel educativo, ingresos, seguro médico y distancia viajada fueron factores que se asociaron con mortalidad temprana.¹⁴

En estudios retrospectivos previos de nuestro centro realizados en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LMA se ha descrito una mortalidad en la inducción de 16.9%.¹⁵ En un estudio retrospectivo multicéntrico de México se describieron proporciones similares, observando 17.8% de mortalidad en inducción.⁷ La información sobre las tasas de mortalidad temprana en otros países de ingreso medio o bajo es escasa. En un estudio retrospectivo en India se describió que la mortalidad en inducción fue de 24.7%, siendo menor en la población pediátrica (17%) y significativamente mayor en la población geriátrica (36%).¹⁶

JUSTIFICACIÓN

La mortalidad temprana es una barrera que impide mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con LMA, evaluar los factores que tienen un impacto en esta podrá identificar áreas de oportunidad en la atención de los pacientes en nuestro país.

CAPÍTULO III

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa actual de mortalidad en inducción en adultos con LMA que reciben terapia intensiva y qué factores sociodemográficos, clínicos y terapéuticos se asocian a ella?

HIPÓTESIS ALTERNA

La mortalidad en la inducción en nuestro centro es superior a la de los países de altos ingresos y está condicionada por factores clínicos, sociodemográficos y terapéuticos.

HIPÓTESIS NULA

La mortalidad en la inducción en nuestro centro es similar a la de países de altos ingresos y no está condicionada por factores clínicos, sociodemográficos y terapéuticos.

CAPÍTULO IV

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir la incidencia de mortalidad temprana en los pacientes con LMA en nuestro centro que recibieron terapia intensiva en los últimos 5 años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir las características clínicas de los pacientes y su asociación con mortalidad temprana.

Describir las complicaciones presentadas durante el tratamiento de inducción en los pacientes con LMA en nuestro centro.

Describir la tasa de respuesta completa a la inducción en pacientes con LMA en nuestro centro.

Describir la supervivencia libre de progresión en pacientes con LMA candidatos a terapia intensiva en nuestro centro.

Describir la supervivencia global en pacientes con LMA candidatos a terapia intensiva en nuestro centro.

Describir y analizar los factores relacionados con la supervivencia global en pacientes con LMA candidatos a terapia intensiva en nuestro centro.

CAPÍTULO V

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, analítico.

Población de estudio

Se incluyeron los pacientes mayores de 16 años de edad con nuevo diagnóstico de leucemia mieloide aguda, no promielocítica, tratados en la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) en Monterrey, México, entre enero de 2016 y agosto de 2021.

Criterios de inclusión

Diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica por citometría de flujo y/o biopsia de médula ósea, realizado entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de agosto de 2021.

Edad ≥ 16 años.

Haber recibido tratamiento de inducción a la remisión considerado como esquema de quimioterapia intensiva en nuestro centro (esquemas basados en citarabina y una antraciclina, denominados “7+3” o “5+3”).

Criterios de exclusión

Diagnósticos alternativos: leucemia de fenotipo mixto, sarcoma mieloide aislado o neoplasia de célula dendríticas plasmocitoides.

Criterios de eliminación

Pacientes que llevaron su seguimiento en otra institución antes de los 30 días de seguimiento.

Desenlaces

El desenlace primario a estudiar fue la muerte en los primeros 30 días y 60 días desde el diagnóstico de LMA, así como describir los factores asociados.

Los desenlaces secundarios fueron los siguientes:

- Respuesta completa (RC): <5% de blastos en médula ósea; ausencia de blastos circulantes y blastos con cuerpos de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$; plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.
- Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi): todos los criterios de RC excepto por neutropenia ($< 1 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$)
- Duración de la estancia hospitalaria: tiempo desde el ingreso a urgencias hasta el egreso de hospital o muerte en el hospital.
- Supervivencia libre de progresión: tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión, recaída o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global: tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

De acuerdo a las definiciones del European Leukemia Working Group 2017.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en Microsoft Excel y transferidos al programa SPSS versión 22 (Armonk, NY: IBM Corp.). Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinación de normalidad de la distribución los datos en la muestra en cada una de las variables.

Estadística descriptiva:

Variables cuantitativas: media y mediana (según el patrón de distribución de datos), desviación estándar, varianza y rango (según el patrón de distribución de datos). Variables cualitativas: valores absolutos y porcentajes.

Estadística inferencial:

Variables cuantitativas: para variables con datos con distribución normal se empleó el análisis T de Student (comparaciones entre dos grupos), para variables con datos con distribución anormal se empleó la prueba U de Mann Whitney.

Variables cualitativas (categóricas): comparación de proporción por chi-cuadrada y exacta de Fisher.

Se realizaron análisis de supervivencia global y supervivencia libre de eventos por el método de Kaplan-Meier.

Se calculó la razón de momios (OR por sus siglas en inglés) para establecer los riesgos entre diversas variables y desenlaces estudiados, la significancia estadística se estableció con la prueba de chi-cuadrada e intervalos de confianza de 95%.

Se calculó la tasa de riesgos (HR por sus siglas en inglés) para las variables asociadas a supervivencia empleando el método de regresión de Cox.

Tamaño de la muestra

Se estudió de manera consecutiva a toda la población de pacientes tratados en el centro que cumplieron con los criterios de inclusión descritos.

ASPECTOS ÉTICOS

El artículo 12 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud clasifica este estudio en la categoría de Investigación sin Riesgo ya que no hay intervención alguna para los pacientes que fueron incluidos y por su naturaleza como estudio retrospectivo. Por tal motivo se solicitó al comité de ética la exención del consentimiento informado.

Este protocolo fue conducido bajo las regulaciones establecidas por los Comités de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, siendo aprobado por los mismos (aprobación HE21-00018).

Se atendieron los principios de no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía en todo momento.

La información de los participantes fue protegida mediante el seguimiento de los protocolos de confidencialidad de nuestra institución: no identificar a los pacientes en ningún documento con su nombre o registro, omitir datos de identificación del paciente en la base de datos creada en el protocolo y no distribuir la información por medios personales con datos de los pacientes.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Características basales de la población

Durante el periodo estudiado se identificaron 54 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que fueron considerados como candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Las características generales demográficas de la población se presentan en la Tabla 1. De los 54 pacientes, 34 fueron tratados con tres días de antraciclina y siete días de citarabina en infusión continua a 200 mg/día (grupo que, en lo subsecuente será llamado “7+3”) y 20 pacientes fueron tratados con tres días de antraciclina y cinco días de citarabina en infusión de 4 a 6 horas a dosis de 1.5 g/m² por día (grupo que, en lo subsecuente, será llamado “5+3”). El 98.1% de los casos fueron clasificados como LMA de novo sin otra especificación, solo hubo un caso de LMA secundaria a neoplasia mieloproliferativa. La edad mediana fue 40.5 años (rango 18-73 años) en toda la población, 46 años en el grupo “7+3” y 38 años en el grupo “5+3” (p=0.15). La distribución por sexo en ambos grupos fue similar, el 50% de la población fueron mujeres.

El estado funcional según la escala de ECOG fue 0-1 en 52% y 2 en 48% de la población. Las comorbilidades más frecuentemente identificadas fueron: diabetes mellitus tipo 2 en el 20% de la población (52% y 45% para 7+3 y 5+3, respectivamente, p=0.9) e hipertensión arterial sistémica en el 16% (23% y 5% en 7+3 y 5+3, p=0.08). Según el índice de comorbilidades en trasplante hematopoyético (HCT-CI), 93% de la población tenía un índice de 0 o 1 punto, 7%

de la población tenía un índice de 2 puntos (9% en 7+3 y 5% en 5+5, $p=0.9$). La escala de mortalidad relacionada a tratamiento “TRM Score” fue mayor a 9.2 puntos en 46% de la población, 53% en 7+3 y 33% en 5+3 ($p=0.34$).

Los pacientes fueron diagnosticados en la consulta de Hematología (41%, 35% en el grupo 7+3, 50% en el grupo 5+3) o en el servicio de Urgencias (59%, 65% en 7+3, 50% en 5+3) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León. En los laboratorios iniciales de los pacientes, la mediana de leucocitos fue $47.1 \times 10^9/L$ (rango 1-404), hemoglobina 6.6 g/dL, plaquetas $30 \times 10^9/L$. La función renal se encontraba preservada en la mayoría de los casos, siendo la mediana de creatinina 0.8 mg/dL.

El riesgo citogenético fue establecido mediante cariotipo de médula ósea y la determinación de la mutación de FLT3. El cariotipo fue estudiado en 61% de los pacientes, entre los cuales el 15% mostró cariotipo complejo. La determinación de la mutación de FLT3 fue realizada en el 55% de los pacientes, de los cuales el 83% fue FLT3 no mutado, 10% con mutación ITD y 7% con mutación TKD. La presencia de cariotipo complejo y/o la mutación de FLT3 tipo ITD fueron definidas como riesgo citogenético desfavorable, lo cual se encontró en 13% de la población total (19% de la población estudiada). No se identificaron casos con alteraciones citogenéticas favorables. No se encontraron diferencias con significancia estadística en la clasificación de riesgo citogenético entre los dos grupos analizados (7+3 y 5+3).

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LMA y el inicio de la quimioterapia intensiva fue una mediana de 4 días (rango 0-16), sin diferencias entre ambos grupos.

Tabla 1. Características demográficas basales de toda la población y según el tratamiento de inducción recibido.

Característica	Total (N=54)	Inducción 7+3 (N=34)	Inducción 5+3 (N=20)	p
Edad, años (rango)	40.5 (18-73)	46 (18-73)	38 (18-69)	0.15
Sexo (% mujer)	50%	52%	45%	0.57
Comorbilidades				
- Diabetes	20%	20%	20%	0.9
- Hipertensión	16%	23%	5%	0.08
- Infección al diagnóstico	15%	19%	10%	0.37
- HCT-CI >1	7%	9%	5%	0.9
- TRM-Score >9.2 (>20%)	46%	53%	33%	0.34
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	47.1 (1-404)	48.4 (3-290)	43.6 (1-404)	0.57
Hemoglobina (g/dL)	6.6 (2.2-13.8)	6.3 (3-13.8)	7.3 (2.2-11.5)	0.31
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	30 (2-196)	26 (2-130)	48 (4-196)	0.08
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.4-3.6)	0.85 (0.4-2.5)	0.8 (0.5-3-6)	0.27
Albúmina (g/dL)	3.5 (1.3-4.5)	3.5 (1.3-4.5)	3.5 (1.5-4.1)	0.55
DHL (UI/L)	292 (139-5714)	533 (157-5714)	364 (139-1596)	0.19
Clasificación				
- LMA de novo	53 (98.1%)	100%	95%	0.19
- LMA secundaria	1 (1.9%)	0%	5%	
Riesgo citogenético				
- No estudiado	38%	44%	25%	0.19
- Intermedio	53%	47%	65%	
- Desfavorable	9%	9%	10%	
Lugar de diagnóstico				
- Consulta de hematología HU	22 (41%)	12 (35%)	10 (50%)	0.29
- Servicio de urgencias HU	32 (59%)	22 (65%)	10 (50%)	
Tiempo para inicio de quimioterapia, días	4 (0-16)	4 (0-16)	3.5 (0-13)	0.24

Mortalidad temprana y respuesta a la inducción.

De los 54 pacientes que recibieron quimioterapia intensiva, 34 pacientes fueron tratados con el esquema 7+3 y 20 pacientes con el esquema 5+3. El 92% de los

pacientes presentaron neutropenia grave y fiebre, 94% en el grupo 7+3 y 89% en el grupo 5+3 ($p=0.54$), todos los pacientes con neutropenia febril fueron tratados con antibióticos de amplio espectro, en 34% se emplearon antifúngicos (anfotericina B deoxicolato o voriconazol) a dosis terapéutica por sospecha de infección fúngica invasiva, 39% en el grupo 7+3 y 26% en el grupo 5+3 ($p=0.37$).

La tasa de mortalidad a los 30 días y 60 días desde el diagnóstico fue 20.4% y 26.4% para toda la población estudiada, 26.5% y 35.3% en el grupo 7+3 y 10% y 10% en el grupo 5+3. La diferencia en la mortalidad a 60 días entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0.03$). La edad y la puntuación de HCT-CI no se asociaron con mayor tasa de mortalidad. La puntuación del “TRM Score” mayor a 9.2 se asoció a mayor mortalidad a 30 días en el análisis univariado (OR 6, IC 95% 0.9-39, $p=0.05$). El no haber recibido citorreducción previa al inicio de la quimioterapia se asoció a menor riesgo de mortalidad a 30 y 60 días en el análisis univariado (OR 0.19 (0.04-0.8 IC 95%, $p=0.01$)). En la Tabla 2 se muestran las asociaciones entre factores de riesgo seleccionados y la mortalidad a 30 días y 60 días.

Tabla 2. Factores asociados a mortalidad a los 30 días y 60 días después del diagnóstico.

Factor	30 días (univariado) OR (IC 95%), p	60 días (univariado) OR (IC 95%), p
Edad >60 años	2.3 (0.4-11.2), p=0.3	1.5 (0.3-7), p=0.6
HCT-CI >1	5.1 (0.6-41.9), p=0.09	3.3 (0.4-26.7), p=0.22
TRM score > 9.2	6 (0.92-39.1), p=0.05	4.4 (0.7-25.1), p=0.08
Inducción 5+3	0.3 (0.05-1.6), p=0.14	0.19 (0.03-0.98), p=0.03
Leucocitos >100,000/ μ L	2.6 (0.6-11.4), p=0.19	2.6 (0.6-10.9), p=0.15
Periodo de tratamiento 2019-2021	0.86 (0.2-3.2), p=0.8	0.62 (0.18-2.1), p=0.45
Diagnóstico en consulta	0.25 (0.04-1.3), p=0.08	0.28 (0.06-1.1), p=0.07
No citorreducción previa	0.19 (0.04-0.85), p=0.02	0.2 (0.05-0.8), p=0.01

Entre los 14 pacientes que murieron a los 60 días, 12 muertes (85%) fueron atribuidas a complicaciones infecciosas, entre las cuales hubo un caso de apendicitis, un caso de colitis por *C. difficile* y un caso de neumonía severa por SARS-CoV-2. Dos pacientes no murieron por complicaciones infecciosas, uno de ellos presentó muerte súbita al terminar el tratamiento de quimioterapia, lo cual se sospechó fuera un evento cardiovascular, otro paciente murió por complicaciones derivadas de leucoestasis. De los pacientes que murieron, el 57% recibió ventilación mecánica invasiva, sin embargo, solo el 28% fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos. Ningún paciente bajo ventilación mecánica sobrevivió.

La duración mediana de la hospitalización fue 28 días (rango 3-86), 29 días en los pacientes tratados con 7+3 y 26 días en los pacientes tratados con 5+3 ($p=0.3$).

Entre toda la población del estudio, 48% de los pacientes alcanzaron RC/RCi tras la inducción, 33% en el grupo 7+3 y 75% en el grupo 5+3 ($p=0.003$). Si tomamos en consideración solo los pacientes que fueron evaluados, excluyendo aquellos que murieron en inducción sin evaluar y los que perdieron seguimiento, 70% alcanzó RC/RCi, 83% en el grupo 5+3 y 55% en el grupo 7+3. Entre los pacientes que sobrevivieron más de 60 días, el 40% recibieron trasplante de células hematopoyéticas (23% en el grupo 7+3 y 61% en el grupo 5+3, $p=0.01$). Los pacientes recibieron consolidaciones con citarabina 1 g/m² dos veces al día por 3 días. 33% recibieron un ciclo de consolidación, 16% dos ciclos, 23% tres ciclos, 6% recibió TPH inmediatamente después de la inducción y 20% no recibió ningún ciclo de consolidación. La heterogeneidad en el número de ciclos de consolidación refleja la dificultad en el acceso a los medicamentos por parte de los pacientes atendidos, esto no permitió establecer una asociación entre el papel de las consolidaciones y la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en esta población.

Supervivencia libre de progresión y supervivencia global

La supervivencia libre de progresión (SLP) mediana de toda la población fue 6.7 meses (4.4 meses en el grupo 7+3 y 7.2 meses en el grupo 5+3, $p=0.14$), Figura 1. La supervivencia global fue 9 meses (Figura 2) (9 meses para 7+3 y 10 meses para 5+3, $p=0.17$) (Figura 3). En la Tabla 3 se muestra la asociación entre ciertos factores y supervivencia global. En el análisis univariado los factores asociados favorablemente con supervivencia global fueron edad (menor a 60 años, Figura 4),

leucocitos al diagnóstico (menor a $100 \times 10^9/L$), lugar de diagnóstico (consulta, figura 5) y el trasplante de células hematopoyéticas (Figura 6). La SG no fue diferente entre pacientes tratados con 7+3 vs 5+3 (Figura 3) ni según el periodo 2016-2018 y 2019-2021 (Figura 7). La diversidad número de ciclos de consolidación (0 a 3) y tiempo transcurrido entre la inducción y las consolidaciones no permitió analizar el impacto de este factor en la supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

Tabla 3. Factores asociados a supervivencia global.

Factor	HR (IC 95%), p
Edad <60 años	0.35 (0.14-0.86), p=0.02
HCT-CI <2	0.73 (0.25-2.1), p=0.6
TRM score <9.2	0.44 (0.17-1.1), p=0.08
Inducción con esquema 7+3	1.3 (0.7-2.5), p=0.4
Leucocitos < $100 \times 10^9/L$	0.34 (0.16-0.73), p=0.006
Periodo de tratamiento 2019-2021	1.04 (0.55-1.9), p=0.8
Diagnóstico realizado en hospital	2.2 (1.1-4.3), p=0.02
No trasplante de células hematopoyéticas	2.5 (1.006-6.2), p=0.04
Citogenética desfavorable	0.5 (0.08-2.6), p=0.4

Figura 1. Supervivencia libre de progresión.

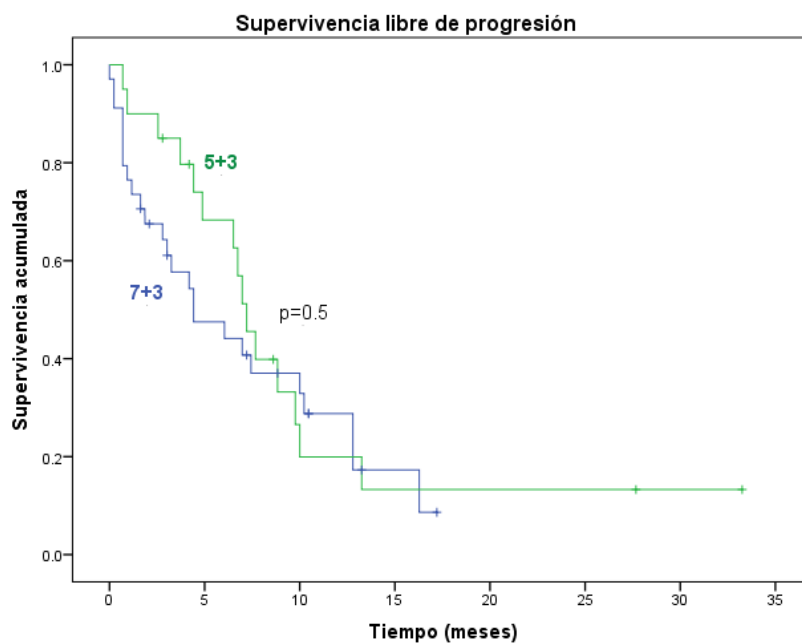


Figura 2. Supervivencia global de toda la población. La mediana de SG fue 9.07 meses. La SG a 24 meses fue 12.2%.

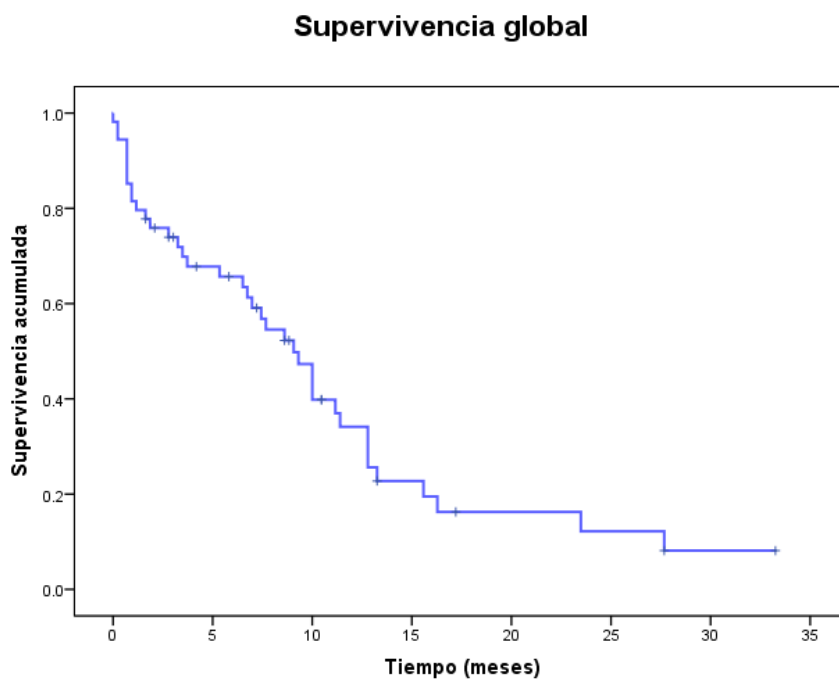


Figura 3. Supervivencia global según el esquema de inducción recibido. Para 7+3 mediana de 9 meses, en el grupo 5+3 la mediana fue 10 meses.

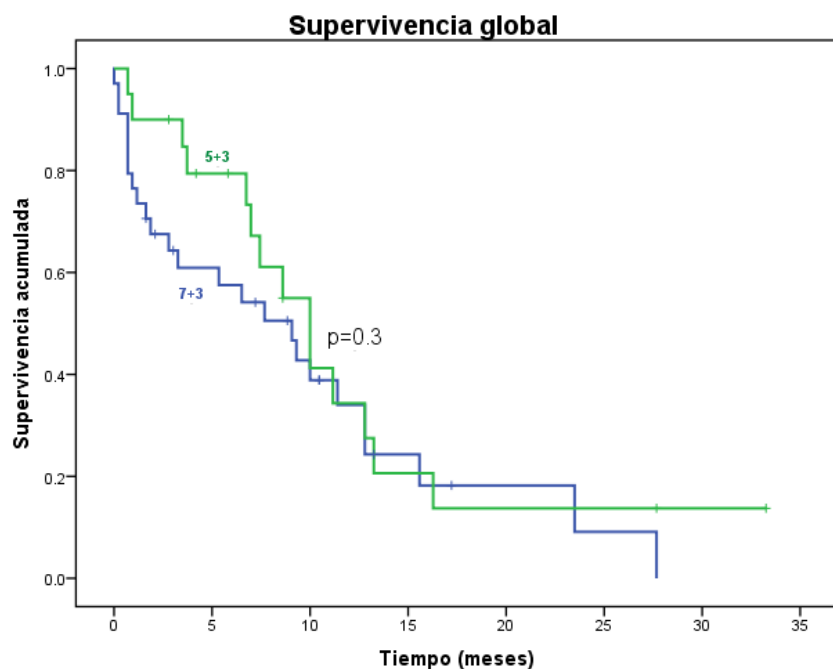


Figura 4. Supervivencia global según la edad. Para mayores de 60 años mediana 3.2 meses, para menores de 60 años 10 meses.

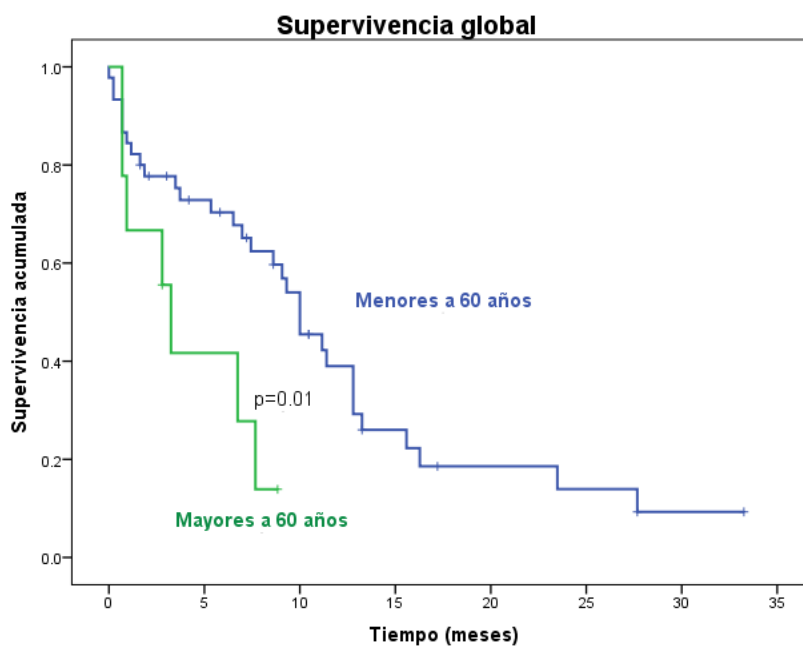


Figura 5. Supervivencia global según el lugar de diagnóstico. Mediana 7.4 meses vs 12.7 meses en los pacientes diagnosticados en hospitalización vs consulta.

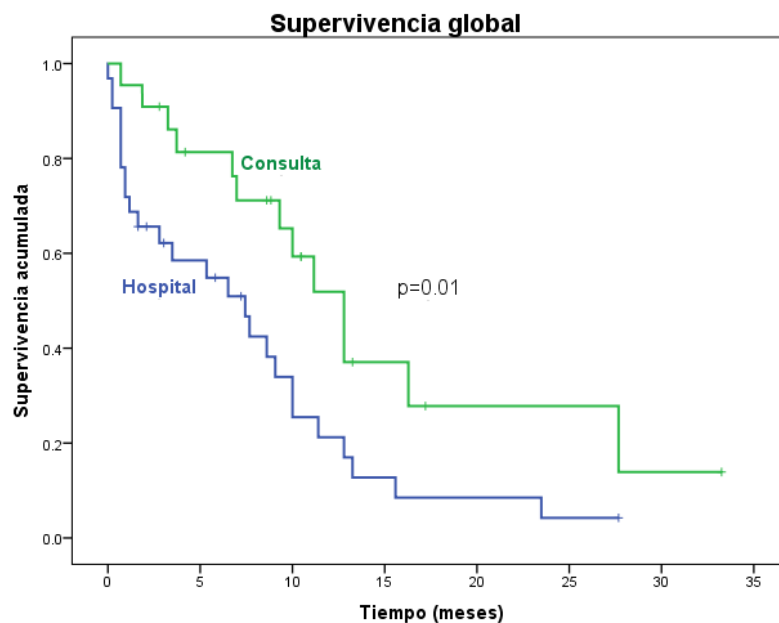


Figura 6. Supervivencia global en pacientes trasplantados (med. 16 meses) y no trasplantados (med. 10 meses).

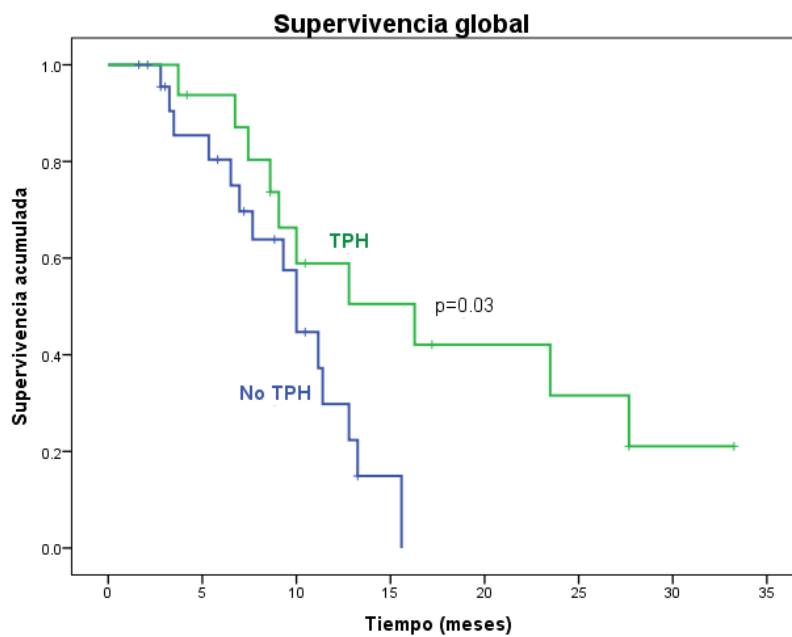
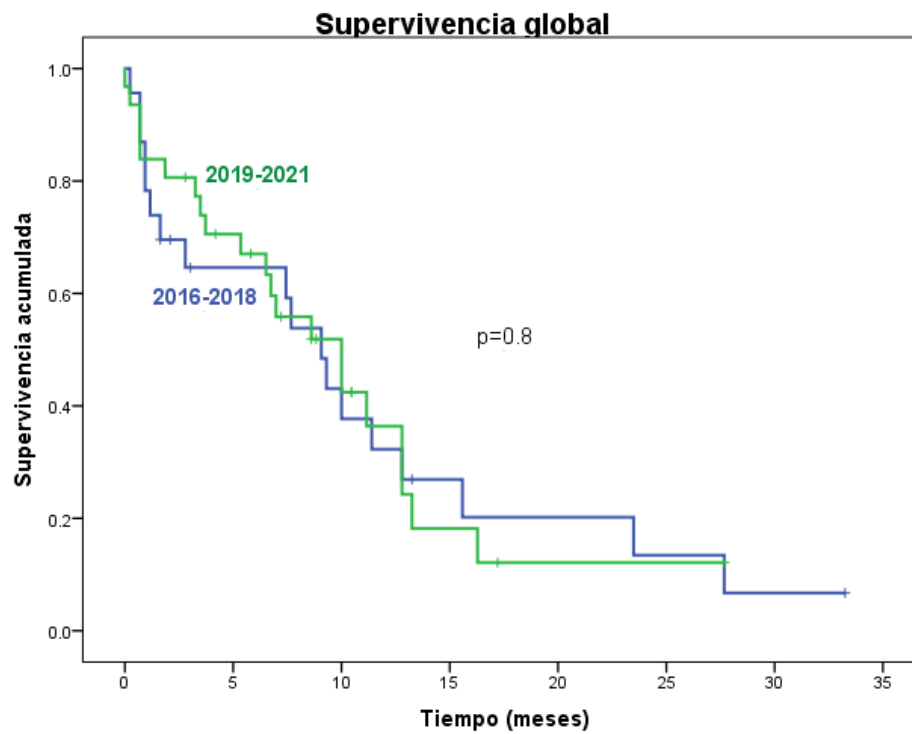


Figura 7. Supervivencia global según el periodo de tratamiento. En 2016-2018 la mediana fue 9.07 vs 10 meses en 2019-2021.



CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Similar a lo que se ha reportado en otras descripciones de pacientes con leucemia mieloide aguda en México, en este trabajo observamos una población con una mediana de edad (40 años) inferior a la descrita en países desarrollados. Esta información debe, sin embargo, tomarse con cautela, debido a que se trata de una población seleccionada para recibir quimioterapia intensiva. El rango de edades, de 18 a 73 años, hace notar que, en este centro, no existe un límite numérico a partir del cual no se considere a un paciente candidato a recibir quimioterapia intensiva para leucemia mieloide aguda.

En el periodo de tiempo estudiado (2016 a 2021) observamos que se emplearon dos diferentes esquemas de quimioterapia intensiva para inducción a la remisión en esta población: siete días de citarabina, en infusión continua a 200 mg/día, con tres días de una antraciclina (7+3) y cinco días de citarabina, en infusión de 4 a 6 horas a 1.5 g/m²/día, con tres días de una antraciclina (5+3). La decisión de brindar a cada paciente uno u otro esquema fue criterio del médico tratante. Es probable que los pacientes con situación socioeconómica desfavorable hubieran recibido el esquema 7+3 con mayor frecuencia, esto debido a que, al ser la dosis total de citarabina menor, tiene por tanto un menor costo. De esta manera, a pesar de que la evaluación socioeconómica no se encuentra cuantificada y reportada en los expedientes clínicos analizados, el esquema de inducción recibido puede ser interpretado como un marcador indirecto de situación socioeconómica desfavorable.

La edad, comorbilidades específicas como diabetes mellitus tipo 2, el índice de comorbilidades para los trasplantes hematopoyéticos (HCT-CI) y el índice de mortalidad relacionada al tratamiento (TRM Score) no fueron diferentes significativamente entre los dos diferentes grupos de pacientes según el esquema de inducción recibido.

Una observación interesante es que, en los pacientes en los que se estudió el riesgo citogenético, no se identificó ningún caso de citogenética favorable, por lo que todos los pacientes fueron categorizados como de riesgo intermedio o alto, y por lo tanto todos los sobrevivientes a la inducción se consideraron candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Solo el 40% de ellos accedió al trasplante.

Previamente otros estudios realizados en nuestro país han reportado 17% de mortalidad a los 30 días⁷, en nuestro trabajo observamos que algunos pacientes mueren después del día 30 por complicaciones aun relacionadas con el diagnóstico reciente y la inducción a la remisión, por tal razón también estimamos la mortalidad a 60 días. La mortalidad a 60 días observada (26% vs 10%) fue significativamente menor en el grupo tratado con 5+3, especulamos que esta diferencia podría ser atribuida a un sesgo de selección en los pacientes que recibieron dicho esquema. La mortalidad en inducción es similar a la descrita en otros países de ingresos bajos o medios, como India, en la que se ha observado que esta se encuentra en 24.7%.¹⁶ La edad, por sí sola, no se asoció directamente con un mayor riesgo de morir en la inducción, lo cual apoya la noción de clasificar a los pacientes de una forma funcional y no solo numérica. Los pacientes con un TRM Score mayor a 9.2 mostraron un riesgo mayor a morir en la inducción (OR 6, $p=0.05$), lo cual hace

considerar que dicha escala debería ser empleada para decidir qué pacientes no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva de una forma más objetiva.

La disponibilidad de camas en unidades de cuidados intensivos es una deficiencia recurrente en hospitales de países de ingresos medios o bajos. En este estudio observamos como, de los pacientes que murieron, más de dos terceras partes no tuvieron acceso a una unidad de cuidados intensivos, incluso a pesar de que más de la mitad de ellos se encontraban bajo ventilación mecánica invasiva. En consecuencia, es esperado que los desenlaces de un paciente crítico que se encuentra fuera de la terapia intensiva serán siempre menos favorables.¹⁸

Aunque en otros reportes no se ha visto mayor beneficio de usar dosis intermedias o altas de citarabina en la inducción, en este centro observamos que una mayor proporción de pacientes en el grupo 5+3 alcanzó RC/RCi (75% vs 33%, $p=0.003$).

Entre los pacientes que sobrevivieron más de 60 días, los pacientes en el grupo 5+3 accedieron con mayor frecuencia al trasplante de células hematopoyéticas (61% vs 23%, $p=0.01$), esto nuevamente reflejando las diferencias socioeconómicas que de fondo se encuentran entre los pacientes tratados en uno u otro grupo.

La supervivencia libre de progresión mediana fue 6.7 meses y, a pesar de haber observado una mayor probabilidad de alcanzar RC/RCi con el esquema 5+3, esto no se vio reflejado en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global, en donde las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Durante el primer año de seguimiento, se observó una alta proporción de recaídas, siendo esta

la principal causa de muerte después de los 60 días, lo cual indica que en nuestra población la LMA presenta una biología más agresiva.

La SG de nuestra población fue 9 meses, la cual es sorprendentemente baja, similar a la SG observada en el grupo control del estudio VIALE-A, el cual incluyó pacientes no candidatos a tratamiento intensivo (SG mediana 9.7 meses).¹⁷ Previamente ya ha sido descrito por otros autores que los pacientes hispanos tienen peor SG que los caucásicos.⁸ En datos que serán presentados en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología en diciembre de 2021, se muestra como la etnicidad puede estar asociada directamente a los desenlaces duros como mortalidad temprana y supervivencia global, mostrando una cohorte de pacientes negros con LMA no-CBF (*“core binding factor”*) con SG de 9 meses, muy similar a observada en la población estudiada en este trabajo.¹⁹

Los pacientes que fueron diagnosticados en una unidad de consulta ambulatoria tuvieron mejor supervivencia global que los pacientes diagnosticados en el servicio de urgencias del hospital (Figura 5), esto es el reflejo del impacto que puede tener realizar un diagnóstico oportuno antes de que las complicaciones de una enfermedad avanzada y no diagnosticada lleven al paciente a una sala de urgencias.

Finalmente enfatizamos la importancia del trasplante de células hematopoyéticas, dicho tratamiento fue uno de los principales factores que se asociaron con mejor supervivencia global (Figura 6).

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

La mortalidad temprana después del diagnóstico y quimioterapia de inducción en pacientes con LMA candidatos a tratamiento intensivo en nuestro centro es superior a la reportada en los ensayos clínicos. Una de las principales limitaciones es el acceso oportuno a una unidad de cuidados intensivos, por lo que es fundamental optimizar este aspecto con el fin de mejorar los resultados de los pacientes.

Un sistema de referencia inmediata debería ser implementado en todos los centros de primer nivel de atención (primer contacto) con el objetivo de agilizar el diagnóstico de los pacientes y por lo tanto iniciar el tratamiento, de forma panificada, antes de que la enfermedad deteriore el estado del enfermo.

La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global son inferiores a las estimadas en la literatura y se asemejan mucho a la de ciertas minorías étnicas de los EEUU, esto probablemente se asocie a factores sociales y también a una biología intrínseca más agresiva de la enfermedad, ejemplificado por la baja frecuencia de pacientes con citogenética favorable, lo cual nos debe orientar a diseñar estrategias diferentes para el tratamiento de inducción y consolidación de nuestros pacientes.

Uno de los aspectos más importante para mejorar la supervivencia de los pacientes con LMA sigue siendo el trasplante de células hematopoyéticas. Nuestro centro es la institución que con mayor frecuencia realiza este tratamiento en México, sin embargo, aún hay muchos pacientes que carecen de acceso al trasplante.

CAPÍTULO IX

ANEXO: Carta de aprobación por el Comité de Investigación.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. DAVID GÓMEZ ALMAGUER

Investigador principal

Servicio de Hematología

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Presente.-

Estimado Dr. Gómez:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00115** con fecha del **15 de abril del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado "Mortalidad Temprana en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda: Causas y Soluciones"

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo escrito en extenso, versión 2.0 de fecha 7 de mayo de 2021.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Hematología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **HE21-00018**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **18 de mayo del 2022**.

Participando además el Dr. Gerardo Alexis de la Rosa Flores como **tesista**, el Dr. Andrés Gómez de León, Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza y la Est. Valeria Abigail García Zárate como co-investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.

4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.

5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León, a 18 de mayo del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 18, 2017

CAPÍTULO X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013;381(9865):484-495. doi:10.1016/S0140-6736(12)61727-9
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer J*. 2016;6(7). doi:10.1038/bcj.2016.50
3. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: Why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890-3899. doi:10.1182/blood-2011-12-379008
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551
5. Jaime-Pérez JC, Brito-Ramírez AS, Pinzon-Uresti MA, et al. Characteristics and clinical evolution of patients with acute myeloblastic leukemia in Northeast Mexico: An eight-year experience at a university hospital. *Acta Haematol*. 2014;132(2):144-151. doi:10.1159/000356794
6. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;17(1):46-51. doi:10.1016/j.clml.2016.09.003

7. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, et al. Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2020;20(6):e295-e303. doi:10.1016/j.clml.2019.12.015
8. Darbinyan K, Shastri A, Budhathoki A, et al. Hispanic ethnicity is associated with younger age at presentation but worse survival in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2017;1(24):2120-2123. doi:10.1182/bloodadvances.2017007013
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
10. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;127(1):53-61. doi:10.1182/blood-2015-08-604520
11. Shah A, Andersson TML, Rachet B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol.* 2013;162(4):509-516. doi:10.1111/bjh.12425
12. Marceau K, Ruttle PL, Shirtcliff EA, et al. Declining Rates of Treatment-Related Mortality in Patients with Newly-diagnosed AML Given “Intense” Induction Regimens: A Report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia.* 2014;28(2):289-292. doi:10.1038/leu.2013.176.Declining
13. Giri S. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing

- chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. *Blood*. 2015;125(21):3360-3364.
14. Bhatt VR, Shostrom V, Giri S, et al. Early mortality and overall survival of acute myeloid leukemia based on facility type. *Am J Hematol*. 2017;92(8):764-771. doi:10.1002/ajh.24767
 15. Jaime-Pérez JC, Padilla-Medina JR, Fernández LT, et al. Outcomes of Adolescents and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia Treated in a Single Latin American Center. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2018;18(4):286-292. doi:10.1016/j.clml.2018.02.002
 16. Philip C, George B, Ganapule A, et al. Acute myeloid leukaemia: Challenges and real world data from India. *Br J Haematol*. 2015;170(1):110-117. doi:10.1111/bjh.13406
 17. DiNardo C, Jonas B, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New Eng J Med*. 2020; 383:617-629.
 18. Pohlen M, Thoennissen NH, Braess J, et al. Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to Intensive Care Units: Outcome Analysis and Risk Prediction [published correction appears in PLoS One. 2018 Jan 2;13(1):e0190802]. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160871.
 19. Larkin K. High Early Death Rates, Treatment Resistance and Short Survival of Black Adolescent and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia (Alliance). ASH 2021 Abstract for oral presentation.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Gerardo Alexis de la Rosa Flores

Candidato para el grado de: Especialidad en Hematología.

Tesis: MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: CAUSAS Y SOLUCIONES.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud.

Datos personales: Nacido en Saltillo, Coahuila, el 3 de mayo de 1991.

Hijo de Gerardo de la Rosa Ramos y Martina Martha Flores González.

Egresado de la Universidad Autónoma de Coahuila con el grado de Médico General (2016).

Residente de Medicina Interna en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL (2017-2019).

Residente de Hematología Clínica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL (2019-2021).